

<https://doi.org/10.29188/2222-8543-2022-15-1-76-84>

Наследственный фактор метафилактики мочекаменной болезни: современное состояние вопроса

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

А.С. Тивтикян¹, А.В. Савилов³, Д.А. Охоботов^{1,2}, А.А. Тарасова¹, С.П. Шершнев³, Л.М. Самоходская², А.А. Стригунов¹, Е.В. Афанасьевская¹, О.Ю. Нестерова¹, А.А. Камалов^{1,2}

¹ МГУ им. Ломоносова, факультет фундаментальной медицины; д.27, к.10, Ломоносовский проспект, Москва, 119991, Россия

² Медицинский научно-образовательный центр МГУ им. М.В. Ломоносова; д.27, к.10, Ломоносовский проспект, Москва, 119991, Россия

³ ФКУ «Центральный военный клинический госпиталь имени П.В. Мандрыка» Министерства обороны РФ; вл.8А, ул. Большая Оленья, Москва, 107076, Россия

Контакт: Тивтикян Александр Сергеевич, alexander.s.tivtikyan@gmail.com

Аннотация:

Введение. Мочекаменная болезнь является одним из наиболее распространенных урологических заболеваний. До 50% пациентов, перенесших первый эпизод нефролитиаза, встречаются с рецидивом в течение первых 10 лет, что поднимает вопрос о необходимости метафилактики данного заболевания. При этом следует учитывать генетическую предрасположенность каждого пациента.

Цель: на основе анализа литературных данных определить роль генетических факторов в развитии нефролитиаза и выявить возможности метафилактики мочекаменной болезни у пациентов с наследственным фактором.

Материалы и методы. На основе анализа литературных данных, опубликованных в базах MEDLINE, EMBASE, DisGeNET, OMIM, изучены работы, посвященные наследственным факторам развития мочекаменной болезни, проведена оценка методов метафилактики различных вариантов этого заболевания. Поиск производился по ключевым словам: «генетические факторы развития мочекаменной болезни», «генетические риски идиопатического нефролитиаза», «полиморфизмы рецептора витамина D и мочекаменная болезнь». За период с 1995 по 2020 год была найдена 141 статья, относящаяся к теме обзора. В результате детальной проверки достоверности источников непосредственно для цитирования были отобраны 70 статей.

Результаты. Нефролитиаз является многофакторным заболеванием, вклад в развитие которого вносят полиморфизмы различных генов. В настоящее время наибольшее значение в развитии кальций-оксалатного и кальций-фосфатного нефролитиаза придается мутациям генов SPP1, CaSR, CLDN14, VDR, KL, в развитии уратного нефролитиаза – SCL2A9. В результате различных генетических сочетаний данные мутации способны усиливать формирование камней за счет влияния на обмен кальция, фосфатов и уратов, блокировки синтеза ингибиторов камнеобразования, а также на выраженность воспаления, окислительного стресса, которые часто являются пусковым механизмом развития рецидива мочекаменной болезни.

Выводы. Определение генетических маркеров метафилактики мочекаменной болезни позволит учитывать дополнительные риски развития рецидивов мочекаменной болезни в послеоперационном периоде, либо выявить пациентов в группах риска в эндемичных условиях.

Ключевые слова: мочекаменная болезнь; нефролитиаз; генетические факторы развития мочекаменной болезни; метафилактика мочекаменной болезни.

Для цитирования: Тивтикян А.С., Савилов А.В., Охоботов Д.А., Тарасова А.А., Шершнев С.П., Самоходская Л.М., Стригунов А.А., Афанасьевская Е.В., Нестерова О.Ю., Камалов А.А. Наследственный фактор метафилактики мочекаменной болезни: современное состояние вопроса. Экспериментальная и клиническая урология 2022;15(1):76-84; <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2022-15-1-76-84>

<https://doi.org/10.29188/2222-8543-2022-15-1-76-84>

Hereditary factor of metaphylaxis of urolithiasis: current state of the issue

LITERATURE REVIEW

A.S. Tivtikyan¹, A.V. Savilov³, D.A. Okhobotov^{1,2}, A.A. Tarasova¹, S.P. Shershnev³, L.M. Samokhodskaya², A.A. Strigunov¹, E.V. Afanasyevskaya¹, O.Yu. Nesterova¹, A.A. Kamalov^{1,2}

¹ Lomonosov Moscow State University, Faculty of Fundamental Medicine; d.27, build 10, Lomonosovsky prospect, Moscow, 119991, Russia

² Medical Scientific-Educational Center of Lomonosov Moscow State University, d.27, build 10, Lomonosovsky prospect, Moscow, 119991, Russia

³ P.V. Mandryka Central Military Clinical Hospital of the Ministry of Defense of the Russian Federation; 8a, Bol'shaya olen'ya str., Moscow, 107076, Russia

Contacts: Alexander S. Tivtikyan, alexander.s.tivtikyan@gmail.com

Summary:

Introduction. Urolithiasis is one of the most common urological diseases. Up to 50% of patients who have suffered from the first episode of nephrolithiasis will have the second episode within 10 years, so the question of metaphylaxis of this disease is relevant, taking into account the genetic predisposition of a particular patient.

Goal. Based on the analysis of literature data, to determine the role of genetic factors in the development of nephrolithiasis and to identify the possibilities of metaphylaxis of urolithiasis in patients with a hereditary factor.

Materials and methods. The results of the search in scientific databases MEDLINE, EMBASE, DisGeNET, OMIM were analyzed. The search was performed by the keywords: «genetic factors of urolithiasis», «genetic risks of idiopathic nephrolithiasis», «vitamin D receptor polymorphisms and urolithiasis». One hundred and forty one articles were found for the period from 1995 to 2020 related to the topic of the review and subsequently, as a result of a detailed verification of the reliability of sources, 70 articles were selected for citation.

Results. Nephrolithiasis is a multifactorial disease and polymorphisms of various genes can contribute to development. Currently, the greatest importance in the development of calcium-oxalate and calcium-phosphate nephrolithiasis is related to mutations of the genes *SPP1*, *CaSR*, *CLDN14*, *VDR*, *KL*, in the development of urate nephrolithiasis – *SCL2A9*. According to functional groups, these mutations can be divided into mutations that enhance the nodule of stones, affect the exchange of calcium and phosphate, inhibitors of stone formation, the exchange of urates, as well as inflammation/oxidative stress.

Conclusions. Determination of genetic markers of urolithiasis metaphylaxis will allow to take into account additional risks of urolithiasis relapses in the postoperative period, or to identify patients in risk groups in endemic conditions.

Key words: urolithiasis; nephrolithiasis; genetic factors of urolithiasis development; metaphylaxis of urolithiasis.

For citation: Tivtikyan A.S., Savilov A.V., Okhobotov D.A., Tarasova A.A., Shershnev S.P., Samokhodskaya L.M., Strigunov A.A., Afanasyevskaya E.V., Nesterova O.Yu., Kamalov A.A. Hereditary factor of metaphylaxis of urolithiasis: current state of the issue. *Experimental and Clinical Urology*, 2022;15(1):76-84; <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2022-15-1-76-84>

ВВЕДЕНИЕ

По данным ряда популяционных исследований распространённость мочекаменной болезни в мире составляет 3,5-9,6%, при этом отмечены некоторые различия по данному показателю в отдельных странах [1]. Анализ заболеваемости в Российской Федерации с 2005 по 2016 годы отметил прогрессивное увеличение распространённости мочекаменной болезни: прирост числа зарегистрированных случаев за данный период составил 34%, а прирост новых случаев – 27,3% [2].

До 50% пациентов, перенесших первый эпизод мочекаменной болезни отмечают рецидивы в течение первых 10 лет, что делает актуальным вопрос о проведении метафилактики данного заболевания [3]. При изучении наследственного фактора близнецовым методом было выявлено, что у пациентов, имеющих факторы риска МКБ, наследуемость развития клинических форм заболевания составляет 45%-50% [4]. Это позволяет предположить, что наличие генетических факторов, вносящих вклад в увеличение риска развития мочекаменной болезни, в равных условиях повышает вероятность появления конкрементов.

По данным литературы полногеномный поиск ассоциаций (genome-wide association study – GWAS) широко используется для выявления генетических факторов риска различных заболеваний, в том числе и нефролитиаза. Этот подход облегчает выявление однонуклеотидных полиморфизмов (SNPs), которые играют решающую роль в определении генов, связанных с мочекаменной болезнью.

Таким образом, целью настоящего исследования стал анализ известных генетических факторов развития нефролитиаза и возможности их использования для метафилактики мочекаменной болезни.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

При написании данного обзора были использованные данные о генетических факторах развития мочекаменной болезни и метафилактике данной патологии, опубликованные в базах MEDLINE, EMBASE, DisGeNET, OMIM. Поиск производился по ключевым словам: «генетические факторы развития мочекаменной болезни», «генетические риски идиопатического нефролитиаза», «полиморфизмы рецептора витамина D и мочекаменная

болезнь». За период с 1995 по 2020 год была найдена 141 статья, относящаяся к теме обзора. В результате детальной проверки достоверности источников непосредственно для цитирования были отобраны 70 статей.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Нефролитиаз является мультифакторным заболеванием, в патогенез которого вносят свой вклад полиморфизмы различных генов. В настоящее время наибольшее внимание уделяется мутациям генов *SPP1* (остеопонтин), *CaSR* (кальций-чувствительный рецептор), *CLDN14* (клаудин 14), *ORAI1* (calcium release activated calcium modulator), *VDR* (рецептор витамина D), *KL* (klotho), *NHERF1* (sodium-hydrogen antiporter 3 regulator 1), *FGF23* (фактор роста фибробластов 23), *CALCR* (рецептор кальцитонина), *SLC13A2* (Na⁺/dicarboxylate cotransporter-1), *SCL2A9* (Glut9), *F2* (протромбин), *IL-RN VNTR* (interleukin 1 receptor antagonist), *PON 1* (paraoxonase-1), *CARD8* (caspase recruitment domain family member 8), *UGT1A1* (UDP glucuronosyltransferase family 1 member A1) [5]. В 2019 году была подтверждена встречаемость полиморфизма *DGKH*, влияющего на сигналинг *CaSR* у жителей Великобритании и Японии [6]. В том же исследовании была подтверждена роль мутации в *CYP24A1* (продукт данного гена участвует в метаболизме витамина D) в развитии аутосомно-рецессивной инфантильной гиперкальциемии.

Далее рассмотрены основные патогенетические механизмы развития рецидивирующего нефролитиаза и возможные точки приложения метафилактики мочекаменной болезни.

1. SNPs, влияющие на образование матрикса мочевого камня.

Остеопонтин (*OPN*) – гликопротеин, участвующий как в физиологических, так и в патологических процессах в различных органах и тканях, а именно: в биоминерализации, воспалении и кальцификации; также остеопонтин был идентифицирован как один из органических (матричных) компонентов кальциевых камней. В ряде исследований было доказано, что повышенная экспрессия *OPN* способствует кальций-оксалатному камнеобразованию [7]. Известно, что первые три этапа («образование ядра, рост и агрегация кристаллов») *in vivo* происходят в моче, и в них участвуют

преимущественно неорганические компоненты. В свою очередь, четвертый этап, «конкреция» (прогрессирование до камней), происходит в почечной ткани с участием органических компонентов, в том числе и OPN. Кристаллы оксалата кальция, образующиеся в моче, адгезированные к клеткам почечных канальцев, инкорпорируются в эти клетки при участии остеоопонтина. Это приводит к вынужденному открытию митохондриальных переходных пор проницаемости (mPTP) в клетках канальцев, вызывает оксидативный стресс, апоптоз, и еще больше повышает экспрессию остеоопонтина [8]. Небольшая часть кристаллов элиминируется макрофагами, однако большая их часть агрегирует в массу, содержащую остеоопонтин и остатки эпителиальных клеток, и выводится в просвет почечных канальцев, становясь ядрами мочевых камней. Данный механизм можно объяснить характерной структурой OPN, которая включает в себя два кальций-связывающих домена [9]. Но OPN также играет и ренопротекторную роль. Современные данные *in vitro* свидетельствуют о том, что свободный остеоопонтин является одним из макромолекулярных ингибиторов кристаллизации мочи, однако в свободном состоянии OPN встречается редко благодаря способности связывать кальций [10].

В 2018 году на базе кафедры урологии и андрологии ФФМ МГУ им. М.В. Ломоносова А.Н. Низовым проведена исследовательская работа по оптимизации диагностики и лечения рецидивирующего уролитиаза. При генетическом исследовании в отношении рецепторов витамина D (VDR ген) были выявлены достоверные отличия в частоте встречаемости разных генотипов только для пациентов с гиперкальциурией. У данной группы пациентов достоверно чаще встречалась аллель G: G/G – 34,3%; G/A – 46,6%; A/A – 19,1% [11]. Важно отметить, что повышенная экспрессия витамина D наряду с другими факторами (такими, как повышенная экспрессия паратгормона (ПТГ), инфекции мочевыводящих путей и гидронефроз) может повышать экспрессию OPN [12]. Данный феномен обусловлен VD3-зависимой стимуляцией транскрипции гена остеоопонтина. Данный ген можно отнести к группе индуцибельных генов, так как транскрипция OPN регулируется с помощью специального белка, что обусловлено наличием VDREs (VD3-response elements) в структуре гена *SPP1*. A. Staal и соавт. было показано что комплексы VD3, взаимодействующие с OPN-VDREs, представляют собой 2 различных гетеродимерных комплекса, каждый из которых состоит из рецептора витамина D (VDR) и ретиноидного α -рецептора-Альфы (RXRa). OP-VDRE представляет собой идеальное повторение другого мотива последовательности (5'GGTTCA NNN GGTTCA). Конформационные различия в комплексах VDR/RXRa могут отражать функциональные различия в VD3-опосредованной регуляции различных генов-мишеней в ответ на физиологические сигналы,

относящиеся в том числе к регуляции костного гомеостаза [13]. Поскольку OPN является важным модулятором образования камней, мутации в гене *SPP1*, кодирующем синтез OPN, могут быть наследственным фактором, предрасполагающим к мочекаменной болезни. Несколько исследований продемонстрировали SNPs *SPP1*, связанные с мочекаменной болезнью. B. Gao и соавт. сообщили, что носители гаплотипа SNP *SPP1* с G-T-T-G в 145 и 144 позициях имеют более высокий риск развития кальциевого нефролитиаза по сравнению с другими гаплотипами (отношение шансов [OR] = 1,676), тогда как носители гаплотипа T-G-T-G в той же позиции имеет более низкий риск (OR = 0,351) [14]. C. Liu и соавт. показали, что генотип delG/delG SNP rs17524488 также ассоциирован со значительно более высоким риском развития кальциевого нефролитиаза (OR = 1,95), чем у пациентов с генотипом G/G [15]. X. Xiao и соавт. выявили, что носительство rs11439060 *SPP1* было распространено у пациентов с мочекаменной болезнью по сравнению с контролем (OR = 1,55) [16]. Исследователями из Турции было продемонстрировано, что гаплотипы *SPP1* SNPs T-593A и rs1126616 ассоциированы с риском развития с кальций-оксалатного нефролитиаза [17]. Данные полиморфизмы могут служить генетическим маркером, используемым для оценки риска развития и прогрессии кальций-оксалатного нефролитиаза. В работе ряда авторов было показано, что концентрация бикунина и OPN изменяется в моче в зависимости от изменения активности камнеобразования. Концентрация OPN, являющегося компонентом органического матрикса конкремента, на фоне терапии (пищевые кальциевые добавки, тиазидные диуретики, водная нагрузка, цитратные смеси) достоверно увеличивается, что связано с уменьшением количества точек нуклеации. У пациентов с рецидивирующим уролитиазом средняя концентрации остеоопонтина в моче достоверно ниже референсных значений. В отличие от OPN бикунин, ингибитор нуклеации и кристаллизации, не является составляющим компонентом органического матрикса, поэтому концентрация бикунина не уменьшается в процессе увеличения активности камнеобразования, а наоборот, увеличивается по механизму отрицательной обратной связи. Таким образом, концентрация бикунина на фоне терапии (пищевые кальциевые добавки, тиазидные диуретики, водная нагрузка, цитратные смеси) снижается, в связи с уменьшением количества точек нуклеации и кристаллизации на переходном-клеточном эпителии мочевыводящих путей. Концентрации OPN и бикунина обладают достаточно высокой диагностической ценностью, что позволяет использовать определение их концентрации в моче в качестве диагностики рецидива МКБ [11, 18, 19]. Так как OPN безусловно играет важную роль в патогенезе кальций-оксалатного нефролитиаза, были произведены успешные попытки исполь-

зывать OPN в качестве мишени для профилактики камнеобразования. В ряде исследований было доказано, что факторы, снижающие экспрессию OPN, оказывают ингибирующее действие на камнеобразование. Антиоксиданты и поглотители свободных радикалов, включая эпигаллокатехины, цитрат и витамин E, снижают экспрессию OPN и повреждения, вызванные активными формами кислорода [20, 21]. Эйкозапентаеновая кислота и диетический контроль с ограничением потребления холестерина также способствовали снижению частоты рецидивов мочекаменной болезни [22]. Циклоспорин A и его производные блокируют открытие мРТР в митохондриях клеток почечных канальцев и ингибирует повреждение клеток, экспрессию OPN и образование кристаллов кальция в почках [8]. Экспрессия OPN в клетках почечных канальцев снижается при введении бисфосфоната [20]. Метформин, препарат первой линии для лечения больных сахарным диабетом II типа, применяемый также при лечении метаболического синдрома, снижает экспрессию OPN и MCP-1 (регулятор воспалительной реакции, являющийся одним из основных факторов патогенеза нефролитиаза). Ограничение экспрессии OPN и MCP-1 предотвращало образование кристаллов как *in vitro*, так и *in vivo*. Метформин также снижал экспрессию оксалата с мочой в группе крыс с этиленгликоль-спровоцированной гипероксалурией. Также было установлено, что метформин эффективно снижал образование почечных камней за счет защиты клеток почечных канальцев и антиоксидантного механизма [23].

2. Мутации генов *CaSR*, *CLDN14*, *ORAI1* вносят свой вклад в развитие нефролитиаза путем нарушения регуляции обмена кальция.

CaSR (кальций-чувствительный рецептор) – рецептор, связанный с G-белком, расположенный на плазматической мембране. Наибольшая экспрессия *CaSR* наблюдается в паращитовидных железах и почечных канальцах. Ген *CaSR* (chr. 3q13. 3-21) кодирует белок из 1078 аминокислот, присутствующий в плазматической мембране в виде димера. Структура рецептора имеет 3 различных домена. Внеклеточный домен связывает внеклеточный кальций; трансмембранная часть имеет 7 мембранно-охватывающих доменов; внутриклеточный домен взаимодействует с G-белками и филламином A для трансляции внутри клеток сигнала, производимого внеклеточным связыванием кальция [24]. *CaSR* уменьшает пассивную и активную реабсорбцию кальция в дистальных канальцах, увеличивает реабсорбцию фосфатов в проксимальных канальцах и стимулирует выделение протонов и воды в собирательных протоках. Стоит отметить, что в промоторном регионе гена *CaSR* обнаружены VDREs (витамин D – зависимые элементы), что было подтверждено экспериментально (повышение концентрации витамина D3

и приводило к увеличению количества мРНК *CaSR* двумя путями: через увеличение экспрессии данного гена, и через увеличение периода полураспада) [25]. *CaSR*, экспрессированный на апикальной мембране клеток проксимальных канальцев, чувствителен к увеличению концентрации кальция в фильтрате и способен ингибировать индуцированную паратиреоидным гормоном продукцию цАМФ (в проксимальных канальцах паратгормон вызывает экскрецию фосфатов) [26]. *CaSR*, экспрессированный на базолатеральной мембране клеток толстой восходящей части петли Генле, уменьшает пассивную реабсорбцию кальция. В экспериментах *in vitro* было показано, что активация *CaSR* усиливала внутриклеточную продукцию арахидоновой кислоты и гидроксикозатетраеновой кислоты (НЕТЕ), что приводило к инактивации расположенного на апикальной мембране калиевого канала ROMK (данный канал позволяет ионам калия рециркулировать из цитоплазмы в просвет канальца, что поддерживает положительный люминальный заряд мембраны, который является основной движущей силой парацеллюлярной реабсорбции натрия и кальция), а также Na-K-2Cl транспортера [27, 28]. Этот механизм рассеивает положительный люминальный электрический потенциал, создаваемый рециркуляцией калия, и уменьшает пассивную реабсорбцию кальция. В восходящем сегменте петли Генле *CaSR* также ингибировал фосфорилирование клаудина-16, что приводило к снижению проницаемости плотных контактов для кальция и магния [29]. Также *CaSR* уменьшал паратгормон-зависимую реабсорбцию кальция через апикальную мембрану кортикального сегмента восходящей части петли Генле, препятствуя ПТГ-стимулированной цАМФ продукции [30]. В дистальном извитом канальце *CaSR* экспрессируется на базолатеральной мембране клеток; в экспериментах *in vitro* было обнаружено, что *CaSR* снижает активную реабсорбцию кальция, нарушая функцию кальциевого насоса. Сигнальный путь этого механизма требует активации Gq [31]. В собирательном протоке *CaSR* экспрессируется на апикальной мембране главных и вставочных клеток. В культивированных главных клетках *CaSR* изменяет транспорт аквапорина 2 (AQP2) и снижает концентрационную способность мочи, антагонизируя активность вазопрессина и цАМФ-зависимой активации протеинкиназы A [32]. Во вставочных клетках стимуляция *CaSR* агонистом способствовала подкислению мочи посредством активации протонного насоса, усиливающего секрецию протонов в мочу [33]. Анализ описанных функций *CaSR* в почке позволяет предположить, что в восходящем сегменте петли Генле и дистальном извитом канальце *CaSR* чувствителен к кальцию сыворотки крови из-за его расположения на базолатеральной мембране клеток. Здесь *CaSR* модулирует реабсорбцию кальция в соответствии с его сывороточными уровнями, ■

соответственно его увеличение может быть компенсировано *CaSR*-опосредованной инактивацией, за счет пассивной, и активной дистальной реабсорбции кальция [34]. Тем не менее, высокая экскреция кальция потенциально опасна для почек, так как увеличивает вероятность развития кальциевого нефролитиаза. Доказана ассоциация различных полиморфизмов гена *CaSR* с высоким риском развития кальций-фосфатного и кальций-оксалатного нефролитиаза. Полиморфизм rs1042636 был ассоциирован с кальциевым нефролитиазом у пациентов, с идиопатическими механизмами камнеобразования и у пациентов с первичным гиперпаратиреозом [35, 36]. Полиморфизмы в регуляторной области гена *CaSR*, rs7652589 и rs1501899 были также ассоциированы с камнеобразованием [37]. Rs7652589 и rs1501899 могут изменять транскрипционную активность гена *CaSR*. Биоинформатический анализ показал, что их минорный аллель может индуцировать новый сайт связывания транскрипционного фактора, снижающего экспрессию VD3-зависимых генов, включая *CaSR* [37]. Картирование промоторной области гена *CaSR* показало, что кальциевые камни могут быть связаны с полиморфизмом rs6776158, расположенным внутри промотора 1, причем наблюдается связь с rs7652589 и rs1501899 [38]. У пациентов, несущих минорный аллель rs6776158, наблюдалось снижение мРНК *CaSR* в образцах мозгового вещества почек. Экспрессия *CLDN14* в мозговом веществе почек соответственно была снижена и положительно коррелировала с уровнями мРНК *CaSR* [38]. В ходе общегеномного исследования у жителей Исландии было показано, что полиморфизм rs7627468, расположенный в интроне 1 гена *CaSR* и связанный с другими 58 полиморфизмами, включая rs1801725, является наиболее значимым маркером кальциевого нефролитиаза [39]. Эти данные подтверждают, что полиморфизмы гена *CaSR* могут быть вовлечены в кальциевый нефролитиаз. Таким образом, механизм развития кальциевых конкрементов является сложным, зависящим от концентрации активирующих и подавляющих экспрессию полиморфизмов [40]. Полиморфизмы, снижающие экспрессию *CaSR* в клетках канальцев играют решающее значение для стабильности фосфата кальция и оксалата кальция в моче, поскольку они способствуют ухудшению процессов подкисления и разбавления мочи, снижению экскреции цитрата в проксимальном канальце и повышению фосфатной нагрузки на дистальный каналец, тем самым способствуя камнеобразованию [38]. В свою очередь, полиморфизмы, вызывающие усиление функции *CaSR*, могут предрасполагать пациентов к кальциевым камням за счет увеличения экскреции кальция и насыщения мочи оксалатом кальция и фосфатом [41]. Несмотря на явно противоположный эффект, оба вида полиморфизмов могут предрасполагать к кальциевому нефролитиазу и их можно использовать в качестве марке-

ров повышенного риска развития кальциевого нефролитиаза. *Claudin 14 (CLDN14)* является членом семейства мембранных белков, регулирующих парацеллюлярный пассаж ионов и растворенных веществ в эпителиальных плотных контактах. *CLDN14* экспрессируется в почках, в петле Генле и в проксимальных канальцах и избирательно снижает проницаемость для ионов кальция через плотные контакты [42]. Доказано, что экспрессия гена *CLDN14* регулируется *CaSR* [43]. В исследовании G. Thorleifsson и соавт. было обнаружено, что SNP rs219780 вносит свой вклад в развитие мочекаменной болезни (OR = 1,25) [42]. *ORAI1 (Calcium release-activated calcium modulator 1)* является субъединицей мембранного кальциевого канала, которая активируется, когда запасы кальция истощаются. Y.H. Chou и соавт. выявили два SNPs данного гена, rs12313273 и rs6486795, повышающих риск развития кальциевого нефролитиаза [44].

3. SNPs, влияющие на фосфорно-кальциевый обмен.

Важную роль в развитии кальций-фосфатного нефролитиаза играют SNPs в генах, влияющих на фосфорно-кальциевый обмен, а именно *VDR* и *klotho*. В эту же группу мутаций можно отнести SNPs *SLC9A3R1 (Sodium hydrogen antiporter 3 regulator 1) – L110V, R153Q, и E225K, FGF23 (Fibroblast growth factor 23) – rs7955856, CALCR (рецептор кальцитонина) – 3'UTR+18C>T, rs72570683 и rs3214144 [45-47]. Klotho – трансмембранный белок I типа, связанный с бета-глюкозидазой, регулятор почечного кальциевого и фосфатного гомеостаза. Его кодирует ген *KL (13q13.1)*, состоящий из шести экзонов. *Klotho* экспрессируется в тканях, ответственных за кальциевый гомеостаз, в том числе в почках, паращитовидных железах и эпителии сосудистого сплетения головного мозга. *Klotho* играет важную роль в усилении реабсорбции кальция почками через *TRPV5* и регуляции фосфатного гомеостаза через *FGF23* [48]. β -глюкуронидазная активность внеклеточного домена *Klotho* модифицирует N-гликаны (внеклеточные остатки олигосахаридов) *TRPV5 (Transient Receptor Potential ion channel)*, что приводит к активному удержанию рецептора кальциевого канала на плазматической мембране, тем самым увеличивая реабсорбцию кальция почками [49]. Экспериментально было обнаружено, что мыши с отсутствием *TRPV5* показали сниженную почечную реабсорбцию кальция несмотря на повышенный уровень витамина D, что приводило к тяжелой гиперкальциурии [50]. Заметим, что экспрессия *Klotho* и *TRPV5* являются VD3-зависимыми [51, 52]. Также была представлена еще одна модель участия *Klotho* в регуляции обмена кальция за счет внутриклеточного связывания $\alpha 1$ -субъединицы *Na/K-ATФазы*, что повышает активность данного насоса, тем самым усиливая базолатеральный выход*

кальция через натрий-кальциевый обменник (NCX)-1 [53]. *Klotho* играет важную роль в регуляции фосфатного гомеостаза за счет значительного повышения активности FGF23 и прямого ингибирования активности транспортера NaPi-2a в почках, что приводит к избыточной секреции фосфатов с мочой. Почка регулирует концентрацию фосфатов через последовательный процесс клубочковой фильтрации и реабсорбции преимущественно в проксимальных канальцах опосредованно за счет апикальных мембранных транспортеров NaPi-2a, NaPi-2c, и одной изоформой NaPi-3 называемой Pit-2, которые являются объектами регулирования со стороны нескольких фосфатурических гормонов [54, 55]. *Klotho*-дефицитные мыши демонстрировали повышенную активность и количество транспортеров NaPi-2a и NaPi-2c по сравнению с мышами контроля [56]. На данный момент имеются доказательства того, что полиморфизмы гена *KL* могут повышать риск возникновения кальциевого нефролитиаза. Было показано, что у пациентов с генотипом GG полиморфизма G395A *KL* риск развития камней в почках был в два раза выше по сравнению с генотипами AA и GA (OR = 1,849) за счет повышения экспрессии белка *Klotho*; также генотип GG имеет значительно более высокий риск связанных с нефролитиазом метаболических нарушений, таких как гиперкальциемия (OR = 33,05) и гипофосфатемия (OR = 0,07) [48]. Полиморфизм rs3752472 был ассоциирован с риском развития нефролитиаза в китайской популяции [57]. Известно, что полиморфизм rs526906 не является статистически значимым для российской популяции [58]. Ассоциация полиморфизмов G395A и rs3752472 с кальциевым нефролитиазом должна быть подтверждена для населения Российской Федерации в дальнейших исследованиях.

4. Роль VDR в патогенезе кальций-оксалатного нефролитиаза.

Стоит отметить, что особое значение в патогенезе кальций-оксалатного нефролитиаза играет ген *VDR* (кодирующий рецептор витамина D). Он играет центральную роль в минеральном обмене, включая всасывание кальция в кишечнике и в почках. Благодаря наличию генов *OPN*, *CaSR* и *Klotho* в промоторных областях, их экспрессия VDREs является VD3-зависимой. Это является одним из механизмов, с помощью которых VD3 участвует в минеральном обмене [13, 25, 47]. Проявления полиморфизмов *VDR*, приводящих к изменению экспрессии или изменению периода полураспада *VDR*, зависят от изменения экспрессии VD3-регулируемых генов [59]. Так, например, мутация rs731236 может оказывать эпистатическое влияние на SLC13A2rs11567842, тем самым приводя к изменению экспрессии транспортера NaDC1, что в конечном итоге приводит к гипонатриемии – фактору риска образования кальциевых камней [59].

5. Другие распространенные мутации, приводящие к развитию кальциевого нефролитиаза.

Мутации *F2*, кодирующего UPTF1 (urinary prothrombin fragment 1 – ингибитором камнеобразования), также могут служить причиной повышенного риска развития кальциевого нефролитиаза (rs5896) [60]. Мутации ряда генов опосредованно могут приводить к развитию нефролитиаза, путем изменения противовоспалительного ответа (Interleukin 1 receptor antagonist) или нарушения антиоксидантной активности (PON1 – L55M) [61, 62]. Ряд GWAS-исследований также подтвердил вклад SNPs в образование SLC34A1 (rs1176443, rs 12654812), *AQP1* (rs100597, rs12669187, ALPL (rs1256328). DGKH (Diacyl glycerol kinase eta), экспрессируется в головном мозге, где он участвует в трансплазмалеммальном инфлюксе ионов кальция [39, 63, 64]. Известна его роль в развитии таких психических заболеваний, как биполярное аффективное расстройство и депрессия. Тем не менее, DGKHrs4142110 вносит свой вклад в развитие мочекаменной болезни путем влияния на сигналинг CASR [64, 6].

6. Генетические факторы развития уратного нефролитиаза.

Ураты являются конечным продуктом пуринового обмена в организме человека. Почечные белки-транспортеры обеспечивают как реабсорбцию, так и секрецию уратов [65]. Хорошо изучены транспортеры URAT1 (обменник типа урат/анион, обеспечивающий реабсорбцию уратов через апикальную мембрану эпителиоцитов проксимальных канальцев) и OAT4 (транспортер органических ионов расположенный на апикальной мембране), также UAT, OAT1 и OAT3 (на базолатеральной мембране) и OATv1 (на апикальной мембране) [66]. На мышинных моделях было доказано, что мутации в гене, кодирующем URAT1, могут приводить к гиперурикозурии и повышенному риску образования уратных камней [67]. Известно, что переносчик Glut9, экспрессированный на апикальной и базолатеральной мембранах клеток проксимальных канальцев человека, помимо транспорта глюкозы, также осуществляет транспорт уратов [68]. Стоит отметить, что за транспорт гексоз и уратов отвечают разные сайты Glut9, что было подтверждено экспериментально [68]. Мета-анализ 14 различных популяций подтвердил, что SNPs в последовательности гена, кодирующего Glut9 – SCL2A9, могут влиять на концентрацию уратов в крови [69]. Мутации SCL2A9 могут приводить к гипоурикемии, гиперурикозурии и, как следствие, к повышению риска возникновения уратного нефролитиаза. Популяцию белка SNPs (гена SCL2A9) по патогенезу можно разделить на две группы [70]. Для мутаций первой группы R171C, R198C, C210F, N333S, R380W и P412R, характерно снижение активности транспортера при нормальной экспрессии Glut9; этот эффект в эксперименте ликвидировался ■

повышением внеклеточной концентрации уратов. Отметим, что в отличие от остальных перечисленных мутаций, P412R и R171C демонстрируют лишь умеренное снижение транспортной активности уратов [70]. Для второй группы мутаций (L75R, T125M и G216R) характерно снижение экспрессии Glut9, приводящее к снижению транспортной активности. Механизм снижения экспрессии недостаточно изучен, однако были высказаны предположения о возможности ранней деградации белка или же распада РНК. Следует отметить, что мутации данного типа, как правило, нарушают общую структуру белка SNP [70]. Дальнейшего исследования требует мутация V253I, которая в исследовании А. Ruiz и соавт. снижала экспрессию и транспортную активность Glut9 [70]. Однако в других исследованиях выявление данной мутации не было статистически значимым [71]. Недостаточно изучена мутация W286X, впервые идентифицированная в 2019 году [72]. Кроме того, мутации SCL2A9 в настоящее время считаются одной из причин развития почечной гипоурикемии 2 типа (OMIM #612067) [72].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время, описано более 20 различных наследственных факторов, которые в той или иной степени могут влиять на развитие и активность мочекаменной болезни. В данном обзоре мы попытались

систематизировать описанные маркеры по влиянию мутаций и полиморфизмов генов на различные звенья патогенеза мочекаменной болезни. Тем не менее, доказательная база описанных маркеров еще не до конца сформирована, и роль наследственных механизмов в развитии мочекаменной болезни является актуальнейшим направлением изучения метафилактики данного заболевания. Выявление генетических факторов МКБ позволяет сформировать группы риска пациентов, у которых при определенных условиях вероятно появление первичных очагов кристаллизации при мочекаменной болезни. После оперативного лечения конкрементов у пациентов с наследственным фактором, метафилактические мероприятия для предотвращения рецидивов заболевания должны проводиться под более пристальным контролем. У таких пациентов риск развития рецидива на 50% выше, чем у пациентов, не имеющих наследственной предрасположенности. В настоящее время проводится исследование наиболее распространенных полиморфизмов, связанных с МКБ, с целью создания качественно новых диагностических пособий и алгоритмов метафилактики для пациентов с рецидивирующим нефролитиазом.

Работа выполнена в рамках государственного задания № 2020.0908.005.4 «Разработка перспективных технологий в урологии и андрологии на основе междисциплинарного подхода». ■

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Romero V, Akpinar H, Assimos D.G. Kidney stones: a global picture of prevalence, incidence, and associated risk factors. *Rev Urol* 2010 Spring;12(2-3):e86-96.
- Аполихин О.И., Сивков А.В., Комарова В.А., Просьянников М.Ю., Голованов С.А., Казаченко А.В., Никушина А.А., Шадркина В.А. *Заболываемость мочекаменной болезнью в Российской Федерации (2005-2016 годы). Экспериментальная и клиническая урология* 2018(4). [Apolikhin O.I., Sivkov A.V., Komarova V.A., Prosyannikov M.Yu., Golovanov S.A., Kazachenko A.V., Nikushina A.A., Shadrkina V.A. The incidence of urolithiasis in the Russian Federation (2005-2016). *Experimental and Clinical Urology = Eksperimentalnaya i klinicheskaya urologiya* 2018(4). (In Russian)].
- Pearle MS, Goldfarb DS, Assimos DG, Curhan G, Denu-Ciocca CJ, Matlaga BR, et al. Medical management of kidney stones: AUA guideline. *J Urol* 2014;192(2):316-24. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2014.05.006>.
- Goldfarb DS, Avery AR, Beara-Lasic L, Duncan GE, Goldberg J. A Twin study of genetic influences on nephrolithiasis in women and men. *Kidney Int Rep* 2018;4(4):535-540. <https://doi.org/10.1016/j.ekir.2018.11.017>.
- Taguchi K, Yasui T, Milliner DS, Hoppe B, Chi T. Genetic risk factors for idiopathic urolithiasis: a systematic review of the literature and causal network analysis. *Eur Urol Focus* 2017 Feb;3(1):72-81. <https://doi.org/10.1016/j.euf.2017.04.010>.
- Howles SA, Wiberg A, Goldsworthy M, Bayliss AL, Gluck AK, Ng M, et al. Genetic variants of calcium and vitamin D metabolism in kidney stone disease. *Nat Commun* 2019;10(1):5175. <https://doi.org/10.1038/s41467-019-13145-x>.
- McKee MD, Nanci A, Khan SR. Ultrastructural immunodetection of osteopontin and osteocalcin as major matrix components of renal calculi. *J Bone Miner Res* 1995;10(12):1913-29. <https://doi.org/10.1002/jbmr.5650101211>.
- Niimi K, Yasui T, Hirose M, Hamamoto S, Itoh Y, Okada A, et al. Mitochondrial permeability transition pore opening induces the initial process of renal calcium crystallization. *Free Radic Biol Med* 2012;52(7):1207-17. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2012.01.005>.
- Pepinsky RB, Mumford RA, Chen LL, Leone D, Amo SE, Riper GV, et al. Comparative assessment of the ligand and metal ion binding properties of integrins alpha9beta1 and alpha4beta1. *Biochemistry* 2002;41(22):7125-41. <https://doi.org/10.1021/bi020024d>
- Asplin JR, Arsenault D, Parks JH, Coe FL, Hoyer JR. Contribution of human uropontin to inhibition of calcium oxalate crystallization. *Kidney Int* 1998;53(1):194-9. <https://doi.org/10.1046/j.1523-1755.1998.00739.x>.
- Низов А.Н. Оптимизация диагностики и лечения рецидивирующего уролитиаза: дис. ... канд. мед. наук: 14.01.23: защищена 13.02.2019; утв. Низов Алексей Николаевич. Москва 2018;117 с. [Nizov, A.N. Optimization of diagnosis and treatment of recurrent urolithiasis: dis. ... cand. honey. Sciences: 01.14.23: defended 02.13.2019: approved. Nizov Alexey Nikolaevich. Moscow 2018;117 p. (In Russian)].
- Liang CT, Barnes J. Renal expression of osteopontin and alkaline phosphatase correlates with BUN levels in aged rats. *Am J Physiol* 1995 Sep;269(3 Pt 2):F398-404. <https://doi.org/10.1152/ajprenal.1995.269.3.F398>.
- Staal A., Wijnen A.J. van, Birkenhager J.C., Pols H.A., Prahj J., DeLuca H., et al. Distinct conformations of vitamin D receptor/retinoid X receptor-alpha heterodimers are specified by dinucleotide differences in the vitamin. *Mol Endocrinol* 1996;10(11):1444-56. <https://doi.org/10.1210/mend.10.11.8923469>.
- Gao B, Yasui T, Itoh Y, Li Z, Okada A, Tozawa K, et al. Association of osteopontin gene haplotypes with nephrolithiasis. *Kidney Int* 2007;72(5):592-8. <https://doi.org/10.1038/sj.ki.5002345>
- Liu C-C, Huang S-P, Tsai L-Y, Wu W-J, Juo S-HH, Chou Y-H, et al. The impact of osteopontin promoter polymorphisms on the risk of calcium urolithiasis. *Clin Chim Acta* 2010;411(9-10):739-43. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2010.02.007>
- Xiao X, Dong Z, Ye X, Yan Y, Chen X, Pan Q, et al. Association between OPN genetic variations and nephrolithiasis risk. *Biomed Rep* 2016;5(3):321-326. <https://doi.org/10.3892/br.2016.724>.
- Gogebakan B, Igcı YZ, Arslan A, Igcı M, Erturhan S, Oztuzcu S, et al. Association between the T-593A and C6982T polymorphisms of the osteopontin gene and risk of developing nephrolithiasis. *Arch Med Res* 2010;41(6):442-8. <https://doi.org/10.1016/j.arcmed.2010.08.014>.
- Tsuji H, Shimizu N, Nozawa M, Umekawa T, Yoshimura K, De Velasco M.A, Uemura H, Khan S.R. Osteopontin knockdown in the kidneys of hyperoxaluric rats leads to reduction in renal calcium oxalate crystal deposition. *Urolithiasis* 2014;42(3):195-202.
- Kamalov A.A. Karpov V., Nizov A., Okhobotov D.A., Respondents IN, Prityko A.A., et al. Treatment and prevention of urolithiasis in patients with stones of various locations. *Global J Urology Nephrology* 2018;1(8):1-5.
- Kohri K, Yasui T, Okada A, Hirose M, Hamamoto S, Fujii Y, et al. Biomolecular mecha-

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- nism of urinary stone formation involving osteopontin. *Urol Res* 2012;40(6):623-37. <https://doi.org/10.1007/s00240-012-0514-y>.
21. Камалов А.А., Охоботов Д.А., Низов А.Н., Стригунов А.А., Афанасьевская Е.В. Роль окислительного стресса в патогенезе кальций-оксалатного уролитиаза. *Русский медицинский журнал* 2019(11):1. [Kamalov A.A., Okhobotov D.A., Nizov A.N., Strigunov A.A., Afanasevskaya E.V., et al. The role of oxidative stress in the pathogenesis of calcium oxalate urolithiasis. *Russian Medical Journal = Russkiy meditsinskiy zhurnal* 2019(11):1. (In Russian)].
 22. Khan SR, Glenton PA, Backov R, Talham DR. Presence of lipids in urine, crystals and stones: implications for the formation of kidney stones. *Kidney Int* 2002;62(6):2062-72. <https://doi.org/10.1046/j.1523-1755.2002.00676.x>
 23. Yang X, Yang T, Li J, Yang R, Qi S, Zhao Y, et al. Metformin prevents nephrolithiasis formation by inhibiting the expression of OPN and MCP-1 in vitro and in vivo. *Int J Mol Med* 2019;43(4):1611-1622. <https://doi.org/10.3892/ijmm.2019.4084>.
 24. Pi M, Spurney RF, Tu Q, Hinson T, Quarles LD. Calcium-sensing receptor activation of rho involves filamin and rho-guanine nucleotide exchange factor. *Endocrinology* 2002;143(10):3830-8. <https://doi.org/10.1210/en.2002-220240>
 25. Yao JJ, Bai S, Karnauskas AJ, Bushinsky DA, Favus MJ. Regulation of renal calcium receptor gene expression by 1,25-dihydroxyvitamin D3 in genetic hypercalciuric stone-forming rats. *J Am Soc Nephrol* 2005;16(5):1300-8. <https://doi.org/10.1681/ASN.2004110991>
 26. Ba J, Brown D, Friedman PA. Calcium-sensing receptor regulation of PTH-inhibitable proximal tubule phosphate transport. *Am J Physiol Renal Physiol* 2003;285(6):F1233-43. <https://doi.org/10.1152/ajprenal.00249.2003>.
 27. Gamba G, Friedman PA. Thick ascending limb: the Na(+):K (+):2Cl (-) co-transporter, NKCC2, and the calcium-sensing receptor, CaSR. *Pflugers Arch* 2009;458(1):61-76. <https://doi.org/10.1007/s00424-008-0607-1>.
 28. Yu M, Lopez B, Dos Santos EA, Falck JR, Roman RJ. Effects of 20-HETE on Na+ transport and Na+ -K+ -ATPase activity in the thick ascending loop of Henle. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2007;292(6):R2400-5. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.00791.2006>.
 29. Ikari A, Okude C, Sawada H, Sasaki Y, Yamazaki Y, Sugatani J, et al. Activation of a polyvalent cation-sensing receptor decreases magnesium transport via claudin-16. *Biochim Biophys Acta* 2008;1778(1):283-90. <https://doi.org/10.1016/j.bbame.2007.10.002>.
 30. Motoyama HI, Friedman PA. Calcium-sensing receptor regulation of PTH-dependent calcium absorption by mouse cortical ascending limbs. *Am J Physiol Renal Physiol* 2002;283(3):F399-406. <https://doi.org/10.1152/ajprenal.00346.2001>.
 31. Blankenship KA, Williams JJ, Lawrence MS, McLeish KR, Dean WL, Arthur JM. The calcium-sensing receptor regulates calcium absorption in MDCK cells by inhibition of PMCA. *Am J Physiol Renal Physiol* 2001;280(5):F815-22. <https://doi.org/10.1152/ajprenal.2001.280.5.F815>.
 32. Bustamante M, Hasler U, Leroy V, Seigneux S de, Dimitrov M, Mordasini D, et al. Calcium-sensing receptor attenuates AVP-induced aquaporin-2 expression via a calmodulin-dependent mechanism. *J Am Soc Nephrol* 2008;19(1):109-16. <https://doi.org/10.1681/ASN.2007010092>.
 33. Renkema KY, Velic A, Dijkman HB, Verkaart S, Kemp AW van der, Nowik M, et al. The calcium-sensing receptor promotes urinary acidification to prevent nephrolithiasis. *J Am Soc Nephrol* 2009;20(8):1705-13. <https://doi.org/10.1681/ASN.2008111195>.
 34. Vezzoli G, Terranegra A, Rainone F, Arcidiacono T, Cozzolino M, Aloia A, et al. Calcium-sensing receptor and calcium kidney stones. *J Transl Med* 2011;22(9):201. <https://doi.org/10.1186/1479-5876-9-201>.
 35. O'Seaghdha CM, Yang Q, Glazer NL, Leak TS, Dehghan A, Smith AV, et al. Common variants in the calcium-sensing receptor gene are associated with total serum calcium levels. *Hum Mol Genet* 2010;19(21):4296-303. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddq342>.
 36. Corbetta S, Eller-Vainicher C, Filopanti M, Saeli P, Vezzoli G, Arcidiacono T, et al. R990G polymorphism of the calcium-sensing receptor and renal calcium excretion in patients with primary hyperparathyroidism. *Eur J Endocrinol* 2006;155(5):687-92. <https://doi.org/10.1530/eje.1.02286>.
 37. Vezzoli G, Terranegra A, Arcidiacono T, Gambaro G, Milanese L, Mosca E, Soldati L. Calcium kidney stones are associated with a haplotype of the calcium-sensing receptor gene regulatory region. *Nephrol Dial Transplan* 2010;25(7):2245-52. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfp760>.
 38. Vezzoli G, Terranegra A, Aloia A, Arcidiacono T, Milanese L, Mosca E, et al. Decreased transcriptional activity of calcium-sensing receptor gene promoter 1 is associated with calcium nephrolithiasis. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98(9):3839-47. <https://doi.org/10.1210/jc.2013-1834>.
 39. Oddsom A, Sulem P, Helgason H, Edvardsson VO, Thorleifsson G, Sveinbjornsson G, et al. Common and rare variants associated with kidney stones and biochemical traits. *Nat Commun* 2015;14(6):7975. <https://doi.org/10.1038/ncomms8975>.
 40. Vezzoli G, Macrina L, Magni G, Arcidiacono T. Calcium-sensing receptor: evidence and hypothesis for its role in nephrolithiasis. *Urolithiasis* 2019;47(1):23-33. <https://doi.org/10.1007/s00240-018-1096-0>.
 41. Evan AP, Worcester EM, Coe FL, Williams JJ, Lingeman JE. Mechanisms of human kidney stone formation. *Urolithiasis* 2015;43 Suppl 1(01):19-32. <https://doi.org/10.1007/s00240-014-0701-0>.
 42. Thorleifsson G, Holm H, Edvardsson V, Walters GB, Styrcarsdottir U, Gudbjartsson DE, et al. Sequence variants in the CLDN14 gene associate with kidney stones and bone mineral density. *Nat Genet* 2009;41(8):926-30. <https://doi.org/10.1038/ng.404>
 43. Guha M, Bankura B, Ghosh S, Pattanayak AK, Ghosh S, Pal DK, et al. Polymorphisms in CaSR and CLDN14 genes associated with increased risk of kidney stone disease in patients from the Eastern Part of India. *PLoS one* 2015;10(6):e0130790. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0130790>.
 44. Chou Y-H, Juo S-HH, Chiu Y-C, Liu M-E, Chen W-C, Chang C-C, et al. A polymorphism of the ORAI1 gene is associated with the risk and recurrence of calcium nephrolithiasis. *J Urol* 2011;185(5):1742-6. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2010.12.094>.
 45. Karim Z, Gérard B, Bakouh N, Alili R, Leroy C, Beck L, et al. NHERF1 mutations and responsiveness of renal parathyroid hormone. *N Engl J Med* 2008;359(11):1128-35. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0802836>.
 46. Rendina D, Esposito T, Mossetti G, De Filippo G, Gianfrancesco F, Perfetti A, et al. A functional allelic variant of the FGF23 gene is associated with renal phosphate leak in calcium nephrolithiasis. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97(5):E840-4. <https://doi.org/10.1210/jc.2011-1528>.
 47. Shakhssalim N, Basiri A, Houshmand M, Pakmanesh H, Golestan B, Azadvari M, et al. Genetic polymorphisms in calcitonin receptor gene and risk for recurrent kidney calcium stone disease. *Urol Int* 2014;92(3):356-62. <https://doi.org/10.1159/000353348>.
 48. Telci D, Dogan AU, Ozbek E, Polat EC, Simsek A, Cakir SS, et al. KLOTTHO gene polymorphism of G395A is associated with kidney stones. *Am J Nephrol* 2011;33(4):337-43. <https://doi.org/10.1159/000325505>.
 49. Chang Q, Hoefs S, Kemp AW van der, Topala CN, Bindels RJ, Hoenderop JG. The beta-glucuronidase klotho hydrolyzes and activates the TRPV5 channel. *Science* 2005;310(5747):490-3. <https://doi.org/10.1126/science.1114245>.
 50. Hoenderop JG, Leeuwen JPTM van, Eerden BCJ van der, Kersten FF, Kemp AWCM van der, Merillat AM, et al. Renal Ca2+ wasting, hyperabsorption, and reduced bone thickness in mice lacking TRPV5. *J Clin Invest* 2003;112(12):1906-14. <https://doi.org/10.1172/JCI19826>.
 51. Hoenderop JG, Nilius B, Bindels RJM. Calcium absorption across epithelia. *Physiol Rev* 2005;85(1):373-422. <https://doi.org/10.1152/physrev.00003.2004>.
 52. Tsujikawa H, Kurotaki Y, Fujimori T, Fukuda K, Nabeshima Y I. Klotho, a gene related to a syndrome resembling human premature aging, functions in a negative regulatory circuit of vitamin D endocrine system. *Mol Endocrinol* 2003;17(12):2393-403. <https://doi.org/10.1210/me.2003-0048>.
 53. Imura A., Tsuji Y., Murata M., Maeda R., Kubota K., Iwano A., et al. Alpha-Klotho as a regulator of calcium homeostasis. *Science* (New York, N.Y.) 2007;316(5831):1615-1618.
 54. Murer H, Biber J. Molecular mechanisms of renal apical Na/phosphate cotransport. *Annu Rev Physiol* 1996;58(58):607-18. <https://doi.org/10.1146/annurev.ph.58.030196.003135>.
 55. Leung JC, Barac-Nieto M, Hering-Smith K, Silverstein DM. Expression of the rat renal PiT-2 phosphate transporter. *Horm Metab Res* 2005;37(5):265-9. <https://doi.org/10.1055/s-2005-870096>.
 56. Segawa H, Yamanaka S, Ohno Y, Onitsuka A, Shiozawa K, Aranami F, et al. Correlation between hyperphosphatemia and type II Na-Pi cotransporter activity in klotho mice. *Am J Physiol Renal Physiol* 2007 Feb;292(2):F769-79. <https://doi.org/10.1152/ajprenal.00248.2006>.
 57. Xu C, Song R, Yang J, Jiang B, Wang X, Wu W, et al. Klotho gene polymorphism of rs3752472 is associated with the risk of urinary calculi in the population of Han nationality in Eastern China. *Gene* 2013;526(2):494-7. <https://doi.org/10.1016/j.gene.2013.06.001>.
 58. Аполихин О.И., Сивков А.В., Константинова О.В., Сломинский П.А., Тушицына Т.В., Калиниченко Д.Н. Ранняя диагностика риска развития кальций-оксалатной формы мочекаменной болезни. *Урология* 2017;(3):5-9. [Apolikhin O.I., Sivkov A.V., Konstantinova O.V., Slominskiy P.A., Tupitsyna T.V., Kalinichenko D.N. Early diagnosis of risk for developing calcium oxalate urolithiasis]. *Urologiya = Urologia* 2017;(3):5-9. (In Russian)].
 59. Rendina D, De Filippo G, Gianfrancesco F, Muscarello R, Schiano di Cola M, Strazzullo P, et al. Evidence for epistatic interaction between VDR and SLC13A2 genes in the pathogenesis of hypocitraturia in recurrent calcium oxalate stone formers. *J Nephrol* 2017;30(3):411-418. <https://doi.org/10.1007/s40620-016-0348-8>.
 60. Rungroj N, Sudtachat N, Nettuwakul C, Sawasdee N, Praditsap O, Jungtrakoon P, et al. Association between human prothrombin variant (T165M) and kidney stone disease. *PLoS One* 2012;7(9):e45533. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0045533>.
 61. Çoker Gurkan A, Arisan S, Arisan ED, Sönmez NC, Palavan Ünsal N. Association between IL-1RN VNTR, IL-1β -511 and IL-6 (-174, -572, -597) gene polymorphisms and

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- uroolithiasis. *Urol Int* 2013;91(2):220-6. <https://doi.org/10.1159/000345786>.
62. Atar A, Gedikbasi A, Sonmezay E, Kiraz ZK, Abbasoglu S, Tasci AI, et al. Serum paraoxonase-1 gene polymorphism and enzyme activity in patients with urolithiasis. *Ren Fail* 2016;38(3):378-82. <https://doi.org/10.3109/0886022X.2015.1136872>.
63. Urabe Y, Tanikawa C, Takahashi A, Okada Y, Morizono T, Tsunoda T, et al. A genome-wide association study of nephrolithiasis in the Japanese population identifies novel susceptible Loci at 5q35.3, 7p14.3, and 13q14.1. *PLoS Genet* 2012;8(3):e1002541. <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1002541>.
64. Xu Y, Zeng G, Mai Z, Ou L. Association study of DGKH gene polymorphisms with calcium oxalate stone in Chinese population. *Urolithiasis* 2014;42(5):379-85. <https://doi.org/10.1007/s00240-014-0692-x>.
65. Hediger MA, Johnson RJ, Miyazaki H, Endou H. Molecular physiology of urate transport. *Physiology (Bethesda)* 2005(20):125-33. <https://doi.org/10.1152/physiol.00039.2004>.
66. Anzai N, Kanai Y, Endou H. New insights into renal transport of urate. *Curr Opin Rheumatol* 2007;19(2):151-7. <https://doi.org/10.1097/BOR.0b013e328032781a>.
67. Eraly SA, Vallon V, Rieg T, Gangotti JA, Wikoff WR, Siuzdak G, et al. Multiple organic anion transporters contribute to net renal excretion of uric acid. *Physiol Genomics* 2008;33(2):180-92. <https://doi.org/10.1152/physiolgenomics.00207.2007>.
68. Caulfield MJ, Munroe PB, O'Neill D, Witkowska K, Charchar FJ, Doblado M, et al. SLC2A9 is a high-capacity urate transporter in humans. *PLoS Med* 2008;5(10):e197. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.0050197>.
69. Kolz M, Johnson T, Sanna S, Teumer A, Vitart V, Gieger C, et al. Meta-analysis of 28,141 individuals identifies common variants within five new loci that influence uric acid concentrations. *PLoS Genet* 2009;5(6):e1000504. <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1000504>.
70. Ruiz A, Gautschi I, Schild L, Bonny O. Human mutations in SLC2A9 (Glut9) Affect transport capacity for urate. *Front Physiol* 2018 Jun 18(9):476. <https://doi.org/10.3389/fphys.2018.00476>.
71. Hurba O, Mancikova A, Krylov V, Pavlikova M, Pavelka K, Stiburkova B. Complex analysis of urate transporters SLC2A9, SLC22A12 and functional characterization of non-synonymous allelic variants of GLUT9 in the Czech population: no evidence of effect on hyperuricemia and gout. *PLoS One* 2014;30(9):e107902. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0107902>.
72. Wang C, Wang J, Liu S, Liang X, Song Y, Feng L, et al. Idiopathic renal hypouricemia: A case report and literature review. *Mol Med Rep* 2019;20(6):5118-5124. <https://doi.org/10.3892/mmr.2019.10726>.

Сведения об авторах:

Тивтикян А.С. – аспирант кафедры урологии и андрологии факультета фундаментальной медицины МГУ им. М.В. Ломоносова; Москва, Россия; РИНЦ AuthorID 1054266

Охоботов Д.А. – к.м.н., врач-уролог Медицинского научно-образовательного центра МГУ им. М.В. Ломоносова; доцент кафедры урологии и андрологии факультета фундаментальной медицины МГУ им. М.В. Ломоносова; Москва, Россия; РИНЦ AuthorID 759176

Тарасова А.А. – студентка факультета фундаментальной медицины МГУ им. М.В. Ломоносова; Москва, Россия

Савилов А.В. – врач-уролог, ФКУ «ЦВКГ им П.В. Мандрыка» Министерства обороны РФ; Москва, Россия

Шершнева С.П. – к.м.н., начальник урологического отделения, ФКУ «ЦВКГ им. П.В. Мандрыка» Министерства обороны РФ; Москва, Россия

Самоходская Л.М. – к.м.н., доцент, руководитель отдела лабораторной диагностики медицинского научно-образовательного центра Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова; Москва, Россия; РИНЦ AuthorID 146660

Стригунов А.А. – аспирант кафедры урологии и андрологии факультета фундаментальной медицины МГУ им. М.В. Ломоносова; Москва, Россия

Афанасьевская Е.В. – аспирант кафедры урологии и андрологии факультета фундаментальной медицины МГУ им. М.В. Ломоносова; Москва, Россия

Нестерова О.Ю. – ординатор кафедры урологии и андрологии факультета фундаментальной медицины МГУ им. М.В. Ломоносова; Москва, Россия

Камалов А.А. – д.м.н., профессор, академик РАН, директор Медицинского научно-образовательного центра МГУ им. М.В. Ломоносова; заведующий кафедрой урологии и андрологии факультета фундаментальной медицины МГУ им. М.В. Ломоносова; Москва, Россия; РИНЦ AuthorID 759356

Вклад авторов:

Тивтикян А.С. – написание текста статьи, научный поиск, 15%
 Охоботов Д.А. – научное консультирование статьи, 15%
 Тарасова А.А. – написание текста статьи, научный поиск, 15%
 Савилов А.В. – написание текста статьи, научный поиск, 15%
 Шершнева С.П. – научное консультирование статьи, 5%
 Самоходская Л.М. – научное консультирование статьи, 5%
 Стригунов А.А. – написание текста статьи, 5%
 Афанасьевская Е.В. – написание текста статьи, 5%
 Нестерова О.Ю. – написание текста статьи, 5%
 Камалов А.А. – научное консультирование статьи, 15%

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: Работа выполнена в рамках государственного задания № 2020.0908.005.4 «Разработка перспективных технологий в урологии и андрологии на основе междисциплинарного подхода».

Статья поступила: 7.11.21

Результаты рецензирования: 16.12.21

Исправления получены: 27.12.21

Принята к публикации: 29.01.22

Information about authors:

Tivtikyan A.S. – graduate student at the Department of Urology and Andrology of the Faculty of Fundamental Medicine Lomonosov Moscow State University; Moscow, Russia; alexander.s.tivtikyan@gmail.com

Okhobotov D.A. – PhD, Urologist, Medical Research and Education Center, Lomonosov Moscow State University, associate professor Department of Andrology and Urology, Faculty of Fundamental Medicine; Moscow, Russia; 14072003@rambler.ru; <https://orcid.org/0000-0002-6768-9004>

Tarasova A.A. – student of the Faculty of Fundamental Medicine Lomonosov Moscow State University; Moscow, Russia; anastasiyatarasova75@gmail.com

Savilov A.V. – Urologist, P.V. Mandryka Central Military Clinical Hospital of the Ministry of Defense of the Russian Federation; Moscow, Russia

Shershnev S.P. – PhD, Head of the Urological Department of P.V. Mandryka Central Military Clinical Hospital of the Ministry of Defense of the Russian Federation; Moscow, Russia

Samokhodskaya L.M. – PhD, associate professor, Head of the Laboratory Diagnostics Department at Medical Research and Education Center Lomonosov Moscow State University; Moscow, Russia

Strigunov A.A. – graduate student at the Department of Urology and Andrology of the Faculty of Fundamental Medicine Lomonosov Moscow State University; Moscow, Russia; an-strigunov@yandex.ru

Afanasyevskaya E.V. – graduate student at the Department of Urology and Andrology of the Faculty of Fundamental Medicine Lomonosov Moscow State University; Moscow, Russia; e.afanasyevskaya@mail.ru

Nesterova O.Yu. – resident physician at the Department of Urology and Andrology of the Faculty of Fundamental Medicine Lomonosov Moscow State University; Moscow, Russia; oy.nesterova@gmail.com

Kamalov A.A. – Dr. Sc., Professor, Academician RAS, Director of Medical Research and Education Center of Lomonosov Moscow State University, Head of the Department of Urology and Andrology Faculty of Fundamental Medicine, Lomonosov Moscow State University; Moscow, Russia; armails.kamalov@rambler.ru; <https://orcid.org/0000-0003-4251-7545>

Authors' contributions:

Tivtikyan A.S. – writing the text of the article, scientific research, 15%
 Okhobotov D.A. – scientific consulting of the article, 15%
 Tarasova A.A. – writing the text of the article, scientific research, 15%
 Savilov A.V. – writing the text of the article, scientific research, 15%
 Shershnev S.P. – scientific consultation of the article, 5%
 Samokhodskaya L.M. – scientific consultation of the article, 5%
 Strigunov A.A. – writing the text of the article, 5%
 Afanasyevskaya E.V. – writing the text of the article, 5%
 Nesterova O.Yu. – writing the text of the article, 5%
 Kamalov A.A. – scientific consulting of the article, 15%

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Financing. The work was carried out within the framework of state assignment No. 2020.0908.005.4 «Development of promising technologies in urology and andrology based on an interdisciplinary approach».

Received: 7.11.21

Peer review: 16.12.21

Corrections received: 27.12.21

Accepted for publication: 29.01.22